

Cukrzyca posterydowa w onkologii – zasady diagnostyki i leczenia

Steroid-induced diabetes in oncology

dr n. med. Beata Mroziakiewicz-Rakowska

*Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel



STRESZCZENIE

Jedną z grup, w której należy spodziewać się wystąpienia cukrzycy w wyniku podawania glikokortykosteroidów, są chorzy na choroby nowotworowe. Zasady rozpoznania tej formy cukrzycy nie różnią się od zasad rozpoznania innych jej typów, natomiast przebieg i leczenie znacznie odbiegają od obrazu klinicznego cukrzycy typu 1 czy typu 2. Wynika to z różnych schematów glikokortykosteroidoterapii, zróżnicowanego stanu chorych zależnego od zaawansowania choroby nowotworowej i obecności chorób współistniejących. Należy jednak pamiętać, że u chorego z procesem rozrostowym cukrzyca może wystąpić niezależnie od podawania leków o działaniu diabetogennym, czego przykładem może być cukrzyca lub stan przedcukrzycowy u chorego z rakiem trzustki. Inną sytuacją jest modyfikowanie przebiegu już istniejącej cukrzycy (np. typu 2) przez podawanie glikokortykosteroidów u pacjenta z chorobą nowotworową. Podkreślenia wymaga także odwrotna zależność, tj. stymulowanie rozwoju nowotworów przez procesy zachodzące w cukrzycy typu 2, zwłaszcza ze współistniejącą otyłością trzewną. W takiej sytuacji będzie występowała silniejsza predyspozycja do indukowania hiperglikemii podczas glikokortykosteroidoterapii. Artykuł przedstawia praktyczne aspekty leczenia hiperglikemii w warunkach glikokortykosteroidoterapii.

SŁOWA KLUCZOWE: glikokortykosteroidy, cukrzyca, nowotwory

ABSTRACT

Patients with neoplasms belong to the group of higher risk for developing steroid-induced diabetes. The rules of diagnosis of this form of diabetes do not differ from others of its type, but the course and treatment differ significantly from the clinical picture observed in type 1 and 2. It results from different schemes of glicocorticotherapy, differentiated state of the patient dependent on tumor stage and presence of comorbidities. However, note that in a patient with hyperplastic process, diabetes can occur regardless of the administration of diabetogenic agents, which can be exemplified by the presence of diabetes or pre-diabetic status in a patient with pancreatic cancer. Another clinical situation occurs if the patient with diabetes has to be treated with glicocorticosteroids due to neoplastic process. It should be emphasized as an inverse relationship eg. stimulation of tumor growth by processes occurring in type 2 diabetes particularly with concomitant visceral obesity. Such a patient will be more prone to induce hyperglycaemia during glicocorticotherapy. The article presents the practical aspects of treatment of hyperglycemia in glicocorticotherapy.

SŁOWA KLUCZOWE: glicocorticosteroids, diabetes, neoplasms

ROLA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW W INDUKOWANIU ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Endogenna podaż glikokortykosteroidów powoduje zmiany metabolizmu nie tylko węglowodanów, ale także białek i tłuszczów. Glikokortykosteroidy należą do tzw. hormonów kontrregulujących w stosunku do działania insuliny.

Podaż glikokortykosteroidów nasila insulinooporność poprzez zmniejszenie wiązania insuliny z receptorem insulinowym tkanek insulinozależnych [1]. Ustrój odczytuje to jako sygnał do zwiększenia produkcji glukozy ze źródeł endogennych oraz pozyskiwania jej ze źródeł egzogennych (stąd m.in. wzmożony apetyt podczas ich podawania). Dochodzi do wzmożonej sekrecji glukagonu i nasilenia glikogenolizy, czego efektem jest uwolnienie glukozy z zapasów zgromadzonych w glikogenie. Ponieważ zapasy glikogenu są zbyt małe, by pokryć zapotrzebowanie energetyczne przez dłuższy czas, zaczynają przeważać bezpośrednie efekty kataboliczne, tj. rozpad białek i lipoliza w celu resyntezy glukozy w procesie glukoneogenezy [2]. W miarę narastania insulinooporności w komórkach insulinozależnych dochodzi do zwolnienia metabolizmu glukozy. Długotrwały wpływ glikokortykosteroidów powoduje osłabienie siły mięśniowej (hamowanie dostawy glukozy do mięśni i rozpad białek mięśniowych). Podobne mechanizmy nasilają lipolizę. Aminokwasy uzyskane z rozpadu białek mięśniowych oraz glicerol powstały w procesie lipolizy są substratami glukoneogenezy. Ostatecznym efektem jest wzrost stężenia glukozy we krwi.

Do pewnego stopnia wzrost glikemii wyrównuje kompensacyjna hiperinsulinemia. Prawdopodobnie to właśnie ona determinuje typowy model dystrybucji tkanki tłuszczowej u osób poddanych długotrwałej glikokortykosteroidoterapii, czyli nadmierne gromadzenie się jej w jamie brzusznej, a niedobór na udach i pośladkach.

Kortyzol hamuje antylipolityczne działanie insuliny w adipocytach [3]. Adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej charakteryzują się większą gęstością receptorów glikokortykosteroidowych aniżeli adipocyty w obrębie kończyn dolnych [4]. Adipocyty te reagują zwłaszcza na lipolityczne działanie amin katecholowych. Uwolnione wolne kwasy tłuszczowe nasilają hipersekrecję insuliny (zmniejszenie klirensu insuliny), wzmagają glukoneogenezę, zwiększają syntezę VLDL. Zgodnie z przemianami zachodzącymi w cyklu Randle'a nasilenie lipolizy i utleniania wolnych kwasów tłuszczowych prowadzi do narastania oporności na insulinę w tkance mięśniowej, hepatocytach i komórkach β wysp trzustkowych. Zahamowanie metabolizmu glukozy w tych tkankach i komórkach musi powodować wzrost stężenia glukozy w osoczu.

U KOGO NALEŻY PRZEWIDYWAĆ ROZWÓJ ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ W PRZEBIEGU GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPII?

Teoretycznie u każdej osoby poddanej glikokortykosteroidoterapii należy spodziewać się rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Istnieją jednak grupy, w których ryzyko to jest znacznie większe. W zaleceniach brytyjskich dla lekarzy wszystkich specjalności podkreśla się, aby podczas glikokortykosteroidoterapii szczególną uwagę zwracać na [5]:

- osoby otyłe, zwłaszcza z otyłością trzewną
- osoby, u których rozpoznano stany przedcukrzycowe (w przeszłości lub obecnie)
- kobiety, u których rozpoznano cukrzycę podczas ciąży i/lub które urodziły dziecko o masie powyżej 4 kg
- kobiety z zespołem policystycznych jajników
- osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby naczyń obwodowych)
- osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy.

Oddzielną grupę stanowią osoby przewlekłe nadużywające alkoholu. Alkohol jest czynnikiem stymulującym rozwój hiperglikemii w kilku mechanizmach. Jednorazowe spożycie hamuje procesy zapewniające ustrojowi glukozę w okresach międzypośilkowych (glikogenoliza, glukoneogeneza). Jeżeli przyjmowanie alkoholu powtarza się wielokrotnie, dochodzi do przewlekłego zmniejszenia zapasów glikogenu. Osoba taka najczęściej spożywa cukry proste w odpowiedzi na częste epizody hipoglikemii. To z kolei początkowo stymuluje trzustkę do nadmiernej produkcji insuliny, jednak w długim okresie wyczerpuje jej zapasy. Kompensacyjną odpowiedzią ustroju jest narastająca insulinooporność, powstrzymująca konieczność zużytkowywania glukozy na dotychczasowym poziomie. U osób predysponowanych niezależny mechanizm stanowią zmiany budowy układu zewnątrzwydzielniczego trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, co po wielu latach przekłada się na zaburzenia sekrecji insuliny. Alkohol ponadto stymuluje procesy autoimmunologiczne.

ZASADY ROZPOZNAWANIA CUKRZYCY U OSÓB PODDANYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPII

Wytyczne dotyczące rozpoznawania cukrzycy u chorych onkologicznie nie różnią się od wytycznych odnoszących się do poz-

stałych chorych. **Należy podkreślić, że podstawą rozpoznania jest zawsze ocena glikemii na podstawie pomiaru stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej.** Oznaczenia w oparciu o badanie krwi włośniczkowej (najczęściej są to oznaczenia dokonywane glukometrem) nie służą do rozpoznania choroby, a jedynie do monitorowania stężenia glukozy w już rozpoznanej chorobie.

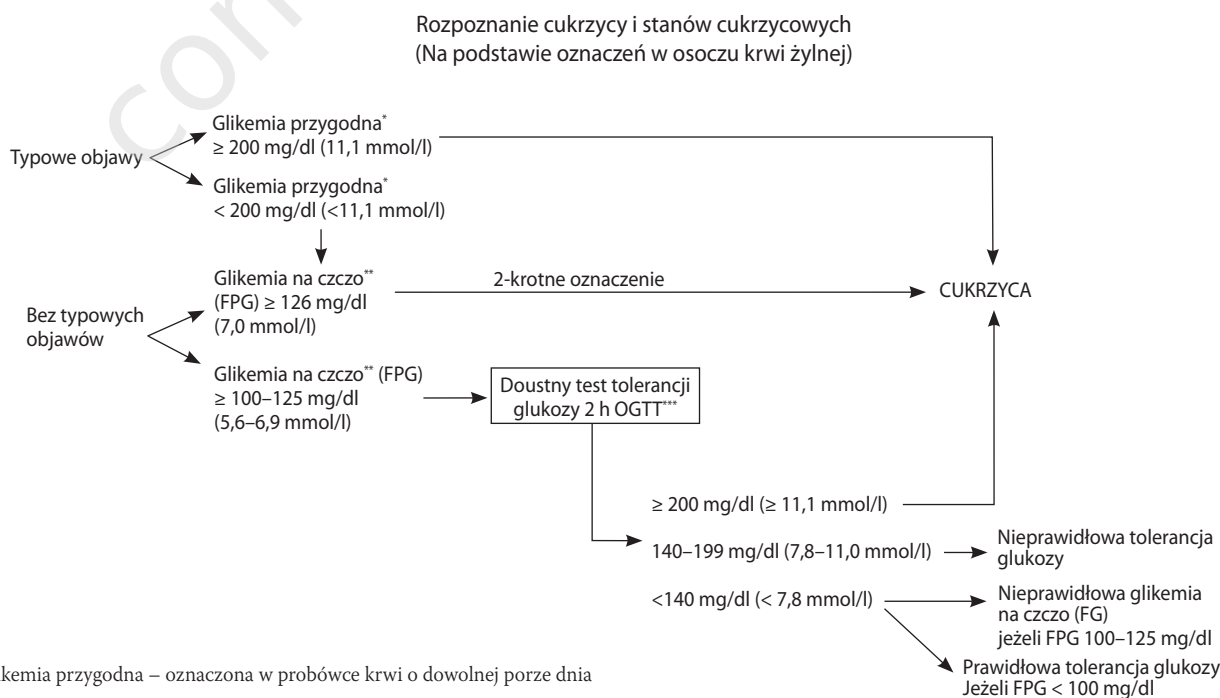
Na rycinie 1 zaprezentowano trzy sposoby rozpoznawania zaburzenia tolerancji węglowodanowej (cukrzyca i stany przedcukrzycowe). Może to być ocena glikemii na czczo (po upływie 8–12 godzin od ostatniego wieczornego posiłku), ocena glikemii przygodnej (oznaczonej o dowolnej porze dnia) i test doustnego obciążenia glukozą (OGTT). Należy zwrócić uwagę także na towarzyszące warunki, aby dane kryterium zostało spełnione. Warto przyjrzeć się zakresom glikemii przyjętym jako norma, ponieważ wiele laboratoriów podaje nieaktualne przedziały odpowiadające rozpoznaniu choroby, co stwarza realne zagrożenie dla chorego. Jeżeli u chorych w starszym wieku, z zaawansowaną chorobą nowotworową wyniki pomiarów glikemii w ciągu dnia po posiłkach nie przekraczają 180 mg/dl, można odstąpić od wykonywania OGTT z uwagi na większe ryzyko zdarzeń niepożądanych aniżeli korzyści wynikające z jego wykonania.

To, co istotnie wyróżnia cukrzycę posterydową, to typowy dobowy rozkład glikemii. **Glikokortykosteroidy nasilają szczególnie glikemię poposiłkową**, o czym nie należy zapominać podczas diagnozowania cukrzycy. Dlatego jeżeli nawet glikemia na czczo nie przekracza 100 mg/dl, należy badać ją okresowo w warunkach poposiłkowych, a stale w czasie terapii pulsacyjnej.

U chorych onkologicznych rzadko istnieje potrzeba podawania glikokortykosteroidów w postaci wziewnej. Dotyczy to raczej chorych z istniejącymi uprzednio chorobami obturacyjnymi płuc, czasem glikokortykosteroidy w postaci wziewnej zalecane są addycyjnie chorym z guzami zlokalizowanymi śródoskrzelowo. Jeżeli preparaty te są stosowane zgodnie z zaleceniami, tj. z uwzględnieniem przepłukania jamy ustnej po podaniu, ich wpływ jest znikomy. W odniesieniu do podawania dużych dawek uważa się, że dochodzi wówczas do utraty selektywności i wzrostu ogólnoustrojowego stężenia preparatu. Nie wiadomo, jaka jest najmniejsza dawka glikokortykosteroidów działająca diabetogennie – w piśmiennictwie podaje się, że taki efekt mogą wywoływać dawki od 7,5 mg do 30 mg/dobę prednizolonu.

RYCINA 1.

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 r. [6].



* glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi o dowolnej porze dnia

** glikemia na czczo (FPG) – oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 h od ostatniego posiłku

*** 2 h OGTT – glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy

**** brak zarejestrowanego wskazania do łącznego stosowania akarbozy z lekami inkretynowymi

WZORCE WZROSTU GLIKEMII PODCZAS GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPII

Typową cechą wyróżniającą cukrzycę posterydową są odmienne wzorce dobowej glikemii. Zależą one od częstotliwości i formuły podawania glikokortykosteroidów.

- I. Pierwsza zależność obserwowana podczas glikokortykosteroidoterapii dotyczy algorytmu podawania preparatów steroidowych.
 1. Jeżeli glikokortykosteroid podawany jest raz dziennie (najczęściej rano), wzrost glikemii obserwowany jest od godzin rannych, typowo ok. godz. 10.00. Jednak z reguły w warunkach szpitalnych drugie oznaczenie stężenia glukozy odbywa się ok. godz. 12.30, tj. przed obiadem, i wtedy lekarze orientują się, że glikemia przekracza zakres normy. Istnieją jednak oddziały, gdzie nie ma jednolitych algorytmów oznaczania glikemii. Warto wprowadzić taki system, aby uniknąć problemów z prowadzeniem chorych z cukrzycą. W przypadku chorych, którym podajemy insulinę w 4 iniekcjach, glikemię oznaczamy przed każdym dużym posiłkiem i przed zaśnięciem (ok. godz. 22.00). Pomijam tu sytuacje szczególnego niewyrównania czy wyprowadzania chorego z ostrych stanów hiperglikemicznych (kwasica ketonowa, mleczanowa czy zespół hiperglikemico-hipermolalny). U chorych leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi oznaczeń dokonujemy na czczo i 2 godziny po posiłkach. W obydwu przypadkach można też oznaczyć tzw. dobowy 7-punktowy profil glikemii, ale u chorych ze stabilnym przebiegiem choroby oznaczenia takie dokonywane są raz na 1–2 tygodnie. Przedpołudniowy wzrost glikemii utrzymuje się do godzin wieczornych (20.00–22.00).
 2. Jeżeli preparat steroidowy podawany jest kilkakrotnie w ciągu doby (co najmniej 2 razy), należy spodziewać się utrzymywania hiperglikemii przez cały dzień.
- II. Kolejna obserwacja dotyczy czasu, jaki upływa od rozpoczęcia podawania glikokortykosteroidów, w zależności od formuły ich podawania (doustna lub dożylna).
 1. Jeżeli chory otrzymuje preparaty doustne, wzrostu glikemii możemy się spodziewać najwcześniej w przybliżeniu po 14–18 godzinach od przyjęcia. Chorzy onkologiczni otrzymują glikokortykosteroidy w różnych algorytmach. Jeżeli chory otrzymywał je krótko (najczęściej jako element terapii wieloskładnikowej), hiperglikemia utrzymuje się jeszcze przez 2 dni po zaprzestaniu ich przyjmowania. Jeżeli podawane były w terapii ciągłej, to po ich

odstawieniu hiperglikemia obniża się stopniowo przez kilka tygodni. U niektórych chorych glikemia nie wraca do normy nawet po tym okresie i należy podjąć stałe leczenie.

2. Podanie preparatów steroidowych w postaci dożylniej może powodować wzrost glikemii już po 5 godzinach. Po odstawieniu tych preparatów hiperglikemia utrzymuje się stosunkowo krótko, tj. ok. 1–2 dni, jeżeli dawki nie były duże. W przypadku dużych dawek podwyższona glikemia utrzymuje się 3–10 dni.

Wytyczne towarzystw amerykańskich rekomendują rutynową przedłużoną kontrolę glikemii 48 godzin po podaniu glikokortykosteroidów, jeżeli chory otrzymywał duże ich dawki w stanach nagłych [7]. Przedłużonej hiperglikemii, nawet do kilku tygodni, należy się spodziewać po odstawieniu preparatów podawanych dostawowo.

Przedstawione wzorce glikemii nie zwalniają lekarza od regularnej jej kontroli na czczo i po posiłkach, w czasie glikokortykosteroidoterapii.

LECZENIE HIPERGLIKEMII U CHORYCH ONKOLOGICZNYCH Poddawanych GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPII

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia hiperglikemii u chorych onkologicznych. Sposób leczenia musi uwzględniać: dotychczasowy wywiad chorobowy pacjenta, wydolność narządów metabolizujących i eliminujących leki z ustroju, aktualny stan kliniczny chorego, przewidywania dotyczące remisji procesu nowotworowego, maksymalne poziomy glikemii obserwowane w ciągu doby. W praktyce, jeżeli u chorego nowotworowego poziomy glikemii poposiłkowej nie przekraczają 160–180 mg/dl, zaleca się jedynie stosowanie diety, bez dodatkowej farmakoterapii. Jeżeli planowany jest zabieg operacyjny, obowiązuje zasada normalizacji glikemii za pomocą wlewu preparatów insuliny krótko działającej i płynów z glukozą oraz chlorkiem potasu (pod kontrolą ich stężenia).

W zaleceniach brytyjskich możemy znaleźć praktyczne wytyczne postępowania w hiperglikemii u chorych poddawanych glikokortykosteroidoterapii [8]. Nie zwalnia to oczywiście personelu medycznego od edukacji w zakresie diety.

- I. **Rozpoczynanie insulinoterapii poleca się w dwóch grupach chorych:**
 - u chorych z wcześniej rozpoznaną i leczoną cukrzycą typu 2 (dieta, leki doustne)
 - u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą.

Do wyrównania glikemii w tych grupach chorych początkowo wystarcza podanie insuliny zapewniającej podstawowe wydzielanie insuliny (insulina bazowa). Zadanie to spełniają obecnie zarówno insuliny o pośrednim (NPH), jak i o długim czasie działania (długo działające insuliny analogowe).

Dobowa dawka takiej insuliny z reguły nie przekracza 0,5 j./kg masy ciała. Z czasem, gdy zwiększa się zapotrzebowanie na nią lub kiedy nie wystarcza tylko podanie insuliny bazowej, dołącza się insuliny podawane doposiłkowo (krótco działające insuliny ludzkie lub analogi szybko działające), co z reguły zwiększa zapotrzebowanie na insulinę o dalsze 50% w stosunku do wyjściowego. Zaletą systemu podawania małych dawek insuliny o krótkim czasie działania do posiłku jest możliwość opuszczenia dawki w przypadku niskiej glikemii i/lub braku chęci chorego do spożycia posiłku. Chorego z procesem rozrostowym nie powinno się rutynowo leczyć mieszkankami insulinowymi. Metodą z wyboru powinna być intensywna insulinoterapia. Podkreślić należy, że glikokortykosteroidy poprzez nasilenie insulinooporności u chorego już leczonego insuliną mogą to zapotrzebowanie zwiększyć nawet o 100%.

Podobnie, jeżeli glikokortykosteroidy podawane są okresowo, np. w cyklach podczas chemioterapii czy rzutach chorób autoimmunologicznych, przy zwiększaniu ich dawek, należy odpowiednio zwiększyć dawki insuliny NPH (o 20–30%) oraz insuliny doposiłkowych – zależnie od glikemii (w dniach jej nasilenia). Progi dopuszczalnej dobowej glikemii ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta, z reguły nie przekraczają one 200 mg/dl. W przypadku chorych nowotworowych przyjmuje się dużo bardziej liberalne podejście dotyczące bezwzględnego przestrzegania ustalonych norm, jednak jeżeli rokowanie pierwotnie jest dobre, normalizacja glikemii może pomóc w opanowaniu objawów chorobowych i osiągnięciu tolerancji chemioterapii.

II. Jeżeli insulina bazowa nie wystarcza do normalizacji glikemii (poziomy glikemii przygodnej przekraczają 8–12 mmol/l [144–216 mg/dl]), w zależności od częstotliwości podawania glikokortykosteroidów proponowane są następujące zasady normalizacji glikemii:

1. Jeżeli glikokortykosteroidy podawane są w jednej dobowej dawce (rano), wówczas:
 - jeśli chory już otrzymywał insulinę, proponuje się

zwiększyć poranną dawkę insuliny krótko działającej o 4 j.

- jeśli dotychczas nie stosowano insuliny, wówczas zaleca się podać insulinę NPH w dawce 12 j. wcześniej rano.

W obydwu przypadkach należy monitorować glikemię co 6 godzin. Jeżeli ponad połowa oznaczeń stężeń glukozy przekracza przyjęte dla danej osoby poziomy, wówczas codziennie należy zwiększać wielkość dawki o 4 j.

2. Jeżeli glikokortykosteroidy podawane są częściej aniżeli raz dziennie, wówczas:

- jeśli chory już otrzymywał insulinę, proponuje się zwiększyć przedposiłkowe dawki insuliny krótko działającej o 4 j.
- jeśli nie stosowano insuliny, wówczas zaleca się podawanie insuliny NPH w dawce 8 j. wcześniej rano i 8 j. wieczorem.

W obydwu przypadkach należy monitorować glikemię i modyfikować dawkowanie jak u chorych, którzy otrzymują glikokortykosteroidy w jednej dobowej dawce.

Podczas redukowania dawek glikokortykosteroidów równoległe redukcji muszą ulec dawki insuliny. Dotyczy to zarówno insuliny krótko działających, jak i insuliny bazalnej.

PODSUMOWANIE

Glikokortykosteroidy to leki szeroko wykorzystywane w terapii chorób nowotworowych. Ich stosowanie obarczone jest ryzykiem indukcji cukrzycy i stanów przedcukrzycowych. Z tego powodu każda, a zwłaszcza długotrwała terapia glikokortykosteroidami wymaga monitorowania glikemii.

Zasady rozpoznania cukrzycy nie różnią się od zasad przyjętych dla chorych nienowotworowych. Najważniejsza różnica wynika z dominującego dobowego profilu glikemii, w którym przeważają hiperglikemia w godzinach przed- i popołudniowych. Z tego powodu w diagnostyce nie należy ograniczać się do oznaczania glikemii na czczo, a wręcz skupić uwagę przede wszystkim na poziomach glikemii poposiłkowej. Hiperglikemia spowodowana glikokortykosteroidoterapią utrzymuje się często po zakończeniu terapii, na co należy uczulić zarówno onkologa, jak i samego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Kahn C.R.: The role of insulin receptors in states of altered insulin action. W: Diabetes Waldhausl W.K. (red.). Excerpta Medica, 1979: 81.
2. Chopkin S.R., Kelly K.L., Ruderman N.B.: Hormone-fuel interrelationships: fed state, starvation and diabetes mellitus. W: Joslin's diabetes mellitus. Kahn C.R., Weir G.C. (red.). 1994: 97

3. Cigolini M., Smith U.: Human adipose tissue in culture. Studies on the insulin-antagonistic effect of glucocorticoids. *Metabolism* 1979; 28: 502-510.
4. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.: *Metabolizm glikogenu W: Biochemia*. Warszawa 2005: 589-599.
5. [online: www.diabetes.org.uk].
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna*, 2011; 12: suplement A.
7. Donihi A.C., Raval D., Saul M.: Prevalence and predictors of corticoid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr. Pract.* 2006; 12: 358-362.
8. Hyperglycaemic management of patients during the use of steroid therapy [online, dostęp 1.04.10.2010]: 6.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:

dr n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa
tel.: (22) 599-28-38, fax: (22) 599-18-38
e-mail: rakowskip@interia.pl